

ENFERMEDAD DE GAUCHER, A PROPOSITO DE UN CASO

*José Martínez E. **José Adolfo Bohórquez Ch. **José Eugenio Montilla M.

PALABRAS CLAVES: Enfermedad de Gaucher. Esplenectomía.

RESUMEN

Se reporta un caso de enfermedad de Gaucher. La enfermedad es un trastorno familiar crónico raro que se debe a la acumulación progresiva de glucocerebrósido en las células fagocíticas del sistema de monocitos y macrófagos. Es producida por el déficit de β -Glucocerebrosidasa. La enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva. Usualmente existen esplenomegalia, anemia, trombocitopenia y leucopenia. Fue necesario practicar esplenectomía. Evolución postoperatoria buena. Una hermana del paciente presenta la enfermedad.

KEY WORDS: Gaucher's Disease. splenectomy.

SUMMARY

A case of Gaucher's disease is being reported. The disease is an uncommon chronic hereditary disorder due to a progresive glucocerebrosid accumulation on phagocytes cells of macrophages or monocytes systems. It is produced by a deficit of β -glucocerebrosidase. The disease is inherited in an autosomal recessive way. It is usually accompanied with spienomegaly, anemia, thrombocytopenia and leucopenia. It was necesarry to practice spienectomy. There was a good post operatory evolution. One patien's sister has got the disease.

* Médico Residente de Postgrado de Medicina Interna. Hospital Central Universitario "Antonio María Pineda". UCLA. Barquisimeto, Estado Lara.

** Médico Internista. Adjunto del servicio de Medicina de Hombres del Departamento de Medicina del Hospital Central Universitario «Antonio María Pineda». Profesor Asistente del Decanato de Medicina. UCLA.

INTRODUCCION

La enfermedad de Gaucher es un trastorno familiar crónico raro que se debe a la acumulación progresiva de glucocerebrósido en las células fagocíticas del sistema de monocitos y macrófagos que incluye principalmente bazo, hígado, médula ósea y ganglios linfáticos (1). Es una lipidosis de glucosilceramida producida por el déficit de β -glucocerebrosidasa. Clínicamente se caracteriza por hepatoesplenomegalia, pigmentación de la piel, pinguéculas en las escleróticas, lesiones óseas, anemia, leucopenia y trombocitopenia (2).

Se han diferenciado tres tipos clínicos genéticamente característicos: tipo I, no neuronopática crónica o del adulto, que es la enfermedad de depósito lisosómico más frecuente; puede presentarse en cualquier edad y se acompaña de hiperesplenismo y lesiones medulares; tipo II; una forma aguda neuronopática o "infantil" que se presenta en la infancia con múltiples signos de tallo encefálico; y el tipo III, una forma neuronopática subaguda "juvenil" que se presenta en la niñez y causa convulsiones, ataxia y deterioro mental (1). En los tres tipos la actividad de glucocerebrosidasa es deficiente. Todas las formas de enfermedad de Gaucher se heredan de manera autosómica recesiva y son trastornos alélicos (3).

El glucocerebrósido contiene cantidades equimolares de esfingosina, ácido graso y glucosa. A diario se producen grandes cantidades de este compuesto por el recambio de glóbulos rojos y blancos envejecidos. En el sistema nervioso central, el glucocerebrósido se produce durante el metabolismo de gangliósidos. En la enfermedad se acumula un derivado desacetilado, glucosilesfingosina. Este compuesto muy citotóxico es, tal vez, la causa de la destrucción celular que ocurre en las formas neuronopáticas de la afección. Estos glucolípidos se degradan por la enzima lisosómica glucosilceramida - β -glucosidasa (glucocerebrosidasa) (1). Una característica

distinta de la enfermedad es la célula de Gaucher, un fagocito redondo o poliédrico de 20 a 100 micrómetros de diámetro, que contiene uno o más núcleos pequeños excéntricos y un citoplasma estriado, pálido que semeja papel de seda arrugado. En la mayoría de los pacientes está crecido el hígado y las células de Kupffer transformadas en células de Gaucher. Hay fibrosis. En algunos casos se presenta hipertensión portal (1).

Las células de Gaucher pueden llenar por completo la cavidad de la médula ósea y causar adelgazamiento de la corteza, pérdida de su trabeculación normal, mieloesclerosis difusa, infartos óseos y osteonecrosis. La placa metafisial de los huesos largos es, en especial, propensa a dañarse. Un signo radiológico temprano de invasión ósea de fémur distal es una deformación en frasco de Erlenmeyer. Con la progresión de la afección, se observan fracturas espontáneas y lesiones líticas dolorosas (3).

El tipo I afecta por igual ambos sexos. Se ha observado en caucásicos, negros y asiáticos, pero más de la mitad de los pacientes son judíos Ashkenazi. Los síntomas clínicos pueden presentarse desde el primer año de vida hasta el noveno decenio. El síntoma de presentación más común es fatiga que se acompaña de anemia y esplenomegalia. Puede haber el antecedente prolongado de tendencia a hemorragias, especialmente nasales, gingivales y en ocasiones la presencia de petequias o manchas purpúricas. Es posible que la primera manifestación en algunos pacientes sea la presencia de dolor óseo o articular o una fractura patológica (3).

Usualmente existe esplenomegalia lentamente progresiva; con frecuencia hay anemia, trombocitopenia y leucopenia. Si la cifra de plaquetas disminuye a valores entre 70.000 a 50.000 por mm. cúbico, puede haber hemorragias. Es común que exista hepatomegalia con bazo hepático duro (1).

La terapéutica con hierro puede corregir en parte la anemia. En la trombocitopenia grave y persistente o cuando factores mecánicos causan tumefacción masiva, dolor abdominal o disfunción gastrointestinal, se practica la esplenectomía (1).

En 1982, Lee, al revisar la relación entre esplenectomía y compromiso óseo en 239 pacientes, encontró que los pacientes esplenectomizados no tenían igual incidencia de enfermedad ósea y concluyó que estas variables eran independientes (4).

El tratamiento de restitución enzimática con enzima placentaria purificada modificada ha proporcionado resultados alentadores. La aglucerasa es una forma modificada de β -glucosidasa preparada a partir de la placenta humana. El tratamiento mejora la anemia y la trombocitopenia y reduce las organomegalias y el dolor óseo. Esta terapia puede disminuir o eliminar la necesidad de realizar esplenectomía, pero es muy costosa (2,3).

El primer reporte de enfermedad de Gaucher fue presentado en 1882, pero los desórdenes patológicos e histológicos fueron descritos unos años después. Entre 1901 y 1919, Brill, Mandelbaum y Libmar describieron estos hechos y designaron el trastorno como enfermedad de Gaucher (5).

En el Hospital "Antonio María Pineda"; datan de Agosto de 1962 los primeros casos diagnosticados, tres de ellos mediante autopsia (2 lactantes menores y una preescolar) y uno por punción biopsia hepática (muchacha de edad escolar) (2). En los últimos 10 años se han registrado 6 casos, 2 hombres y 4 mujeres. Se practicó esplenectomía a 3 de ellos (50%), incluyendo nuestro caso.

PRESENTACION DEL CASO

Enfermedad actual:

Se trata de paciente masculino M.C., C.F., de 41 años de edad, natural de Caracas y domiciliado en un sector de clase marginal del Noreste de Barquisimeto, quien refiere aumento de volumen en hemiabdomen izquierdo de dos meses de evolución, al que se asocia dolor de aparición insidiosa, que no guarda localización abdominal precisa, pero de mayor intensidad en fosa iliaca izquierda, carácter punzante, continuo, que aumenta con la actividad física y alivia con el reposo; además, tinte icterico en escleras y epistaxis bilateral abundante. El día 19/10/96, acude a la Consulta Externa de Medicina Interna del Hospital Central Universitario "Antonio María Pineda" de Barquisimeto y se decide hospitalizar.

Antecedentes:

Epistaxis ocasionales desde hace 15 años. Hospitalizado en el servicio de Medicina de Hombres del Departamento de Medicina del Hospital Central Universitario "Antonio María Pineda" de Barquisimeto entre el 20 de Agosto de 1996 y el 27 de Septiembre de 1996, por presentar colitis amebiana. Una hermana sufre de enfermedad de Gaucher.

Examen fisico:

TA 90/60 mm Hg. FC. 60 L.p.m. P: 60 p.p.m. FR: 24 r.p.m. Peso: 53,200 Kg. Talla: 1,65 mts. Temp. 37,8°C. Piel morena, con pigmentación difusa de color pardo, hidratada, con lesiones post-rascado en miembros inferiores, sin petequias, equimosis, ni cianosis. Ojos: conjuntivas palpebrales ictericas; coloración café amarillenta de las conjuntivas a ambos lados de córneas; fondo de ojo normal. Nariz: fosas nasales permeables, mucosa nasal con discreta coloración amarillenta, restos sanguíneos presentes en ambas fosas. Boca: prótesis dental superior parcial e inferior - total, mucosas orales húmedas, ictericas. Cuello corto, móvil,

tiroides no visible y no palpable. Columna yugular a 4 cm de agua por encima del ángulo de Louis, onda A-y seno x presentes; no hay hiperplasia parotídea. Ganglios linfáticos inguinales izquierdos, palpables (cinco), móviles, renitentes, no dolorosos, de aproximadamente 0,3 cm. de diámetro, y dos inguinales derechos de iguales características. Tórax simétrico normoexpansible, dolor a la digitopresión sobre el esternón. Pulmones: ruidos pulmonares sin agregados. Corazón: choque de la punta visible y palpable en quinto espacio intercostal izquierdo con línea medio claviclar izquierda; primer ruido normal, sístole limpia, segundo ruido normal, diástole limpia, no se ausculta tercer ni cuarto ruido, ni frote pericárdico. Abdomen globoso. CA: 181 cm., aumento de volumen a predominio del hemiabdomen izquierdo; hígado palpable a 5 cm por debajo del reborde costal derecho, borde romo, consistencia firme, superficie lisa, dolor al palpar, hepatometría por percusión: LPED 12 cm, LMCD 12 cm, LAAD 13 cm; bazo palpable, grado IM, según la escala de Boyd, consistencia firme, superficie lisa, dolor al palpar; no hay red venosa colateral visible. Genitales masculinos de aspecto y configuración externa normal. Recto: formaciones hemorroidales dispuestas en corona, en el margen anal, superficie brillante, no dolorosas, esfínter anal tónico, mucosa rectal sin lesiones tactables; próstata con características normales al tacto. Huesos, articulaciones y músculos sin

deformidades ni inflamaciones; hipersensibilidad al presionar grandes articulaciones y huesos propios de las piernas. Extremidades simétricas, sin edema, temblor ni deformidades, ni lesiones ulcerativas ni várices, sin eritema palmar. Neurológico: Motilidad activa y pasiva limitada por artralgias, reflejos osteotendinosos normales, consciente, orientado en tiempo, espacio y persona; curso coherente del lenguaje. Fuerza muscular 5/5 en cada miembro.

EVOLUCION

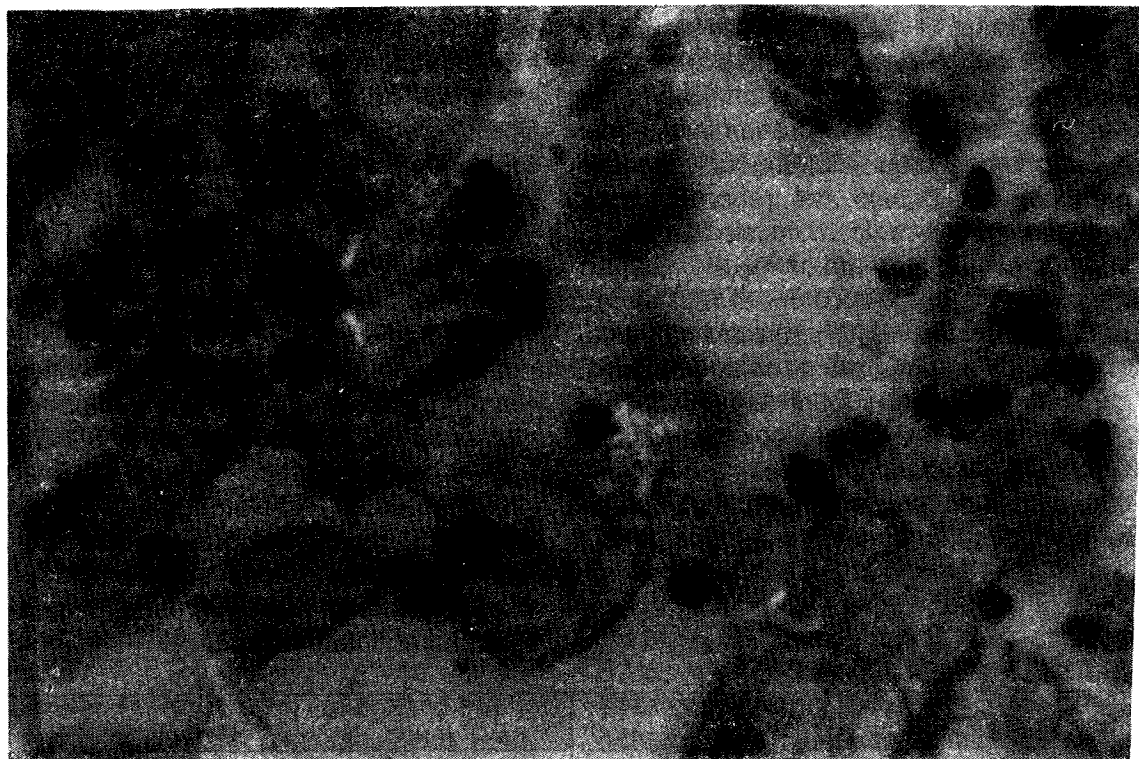
Se trata de paciente con enfermedad de Gaucher que se hospitalizó para resolución quirúrgica. El 01/11/96, 23 días luego de su ingreso, se practicó esplenectomía más apendicectomía y biopsia hepática. El informe anatómico patológico reportó: 1) Especimen bazo. Examen macroscópico: Bazo de 4,900 kg., de peso; que mide 37 x 24 x 10 cm. color pardo rojizo, consistencia blanda. Examen microscópico: enfermedad de Gaucher (figuras 1 y 2). Expecímen biopsia hepática más apéndice. Examen macroscópico: fragmento en cuña de hígado de 2 x 1.5 cm, color pardo amarillento; apéndice cecal de 5 x 1 cm., de color pardo blanco. Examen microscópico: enfermedad de Gaucher (figura 3), apéndice cecal sin alteraciones; la evolución post-operatoria fue satisfactoria. El paciente recibió 1 dosis de vacuna antineumocócica.

EXAMENES DE LABORATORIO

FECHA EXAMEN	19-10-96	22-10-96	24-10-96	25-10-96	3-11-96	15-11-96
Glicemia (mg/dl)				65.1		
Urea (mg/dl)				57.1		
Creatinina (mg/dl)				0.8		
TP V.N.:DIF. +/-6"	1.16		0.99			
VDRL		NO				



Figura 1 y 2. Bazo del paciente. Examen macroscópico: 4,9 Kg. De peso, midió 37 x 24 x 10 cm. color pardo rojizo, consistencia blanda.



Biopsia quirúrgica de hígado, Acercamiento. Nótese célula grande, redondeada, núcleo pequeño, excéntrico, citoplasma fibrilar, aspecto de "seda arrugada".

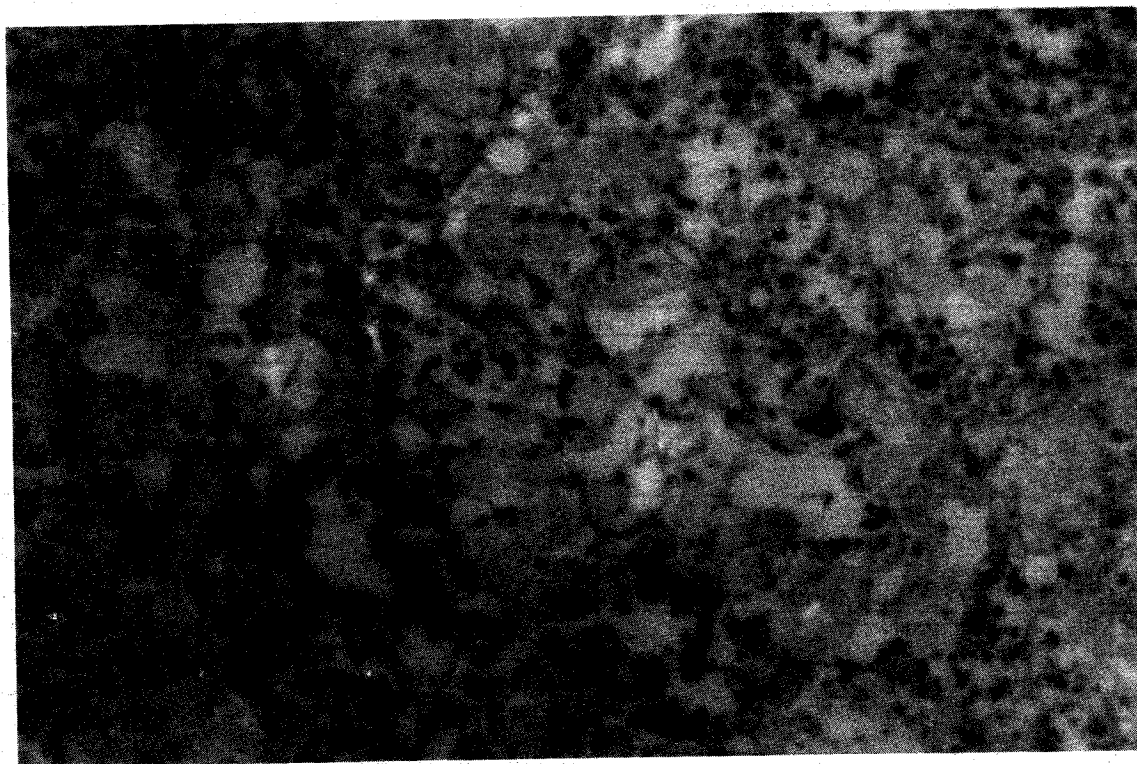


Figura 3. Biopsia quirúrgica de bazo. Sinusoides llenos de células poligonales de núcleo pequeño, excéntrico, con un citoplasma de aspecto fibrilar, eosinofílico, que caracteriza a la enfermedad de Gaucher.

		REACTIVO				
Glob. Blancos (mil./mm ³)	2.9			2.3	12.8	13
Segmentados (%)	27.5			50.3	79	61.1
Linfocitos (%)	66.3			43.9	21	30.8
Mid (%)	6.2			5.8		8.1
Plaquetas X mil	40			48	125	573
Hb g. %	12.2					13.3
HTO (%)	36.9					
Na mEq./L					141	
K mEq/L					3.72	
VSG 1 H	9.5					
VSG 2 H	110					
VSG I.K	75					
Proteínas totales (g.%)	6.7					
Albúmina	3					
Globulinas	3.7					
A/G	0.8					

Estudios Paraclínicos

FECHA	ESTUDIOS	INFORME
26/8/96	Eco. Abdominal	Esplenomegalia con signos de hipertensión portal.
23/9/96	Rx. de tórax	Silüeta cardíaca de tamaño y forma normal. No se observaron lesiones osteolíticas o traumáticas.
25/9/96	Endoscopia digestiva sup.	Esofagitis por reflujo grado I.
26/9/96	Rx. rodillas	Disminución de la densidad ósea radiológica con aumento del grosor del trabeculado cortical; osteofitos de la meseta tibial en forma bilateral.
25/10/96	Eco. Abdominal	Hepatomegalia. Esplenomegalia gigante. Lesión parenquimatosa esplénica difusa crónica.
19/11/96	Fibrorectosigmoidoscopia.	Hemorroides externas.

DISCUSIÓN

Los hallazgos clínicos y paraclínicos del caso planteado se corresponden con la enfermedad de Gaucher.

La enfermedad es un desorden familiar, crónico, raro, clínicamente caracterizado por hepatomegalia, pigmentación cutánea, pinguéculas en las escleras, lesiones óseas de grado variable que comprenden dolor óseo,

fracturas patológicas, colapso vertebral y necrosis aséptica de la cabeza femoral; en estado avanzado anemia, leucopenia o trombocitopenia (6).

Se deposita glucosilceramida en las células reitculoendoteliales debido al déficit de β -glucocerebrosidasa. A menudo hay epistaxis y otras hemorragias debido a la trombocitopenia (1).

El diagnóstico se basa en la demostración de las células características en la muestra de la médula ósea, aspiración esplénica o biopsia hepática y se puede confirmar demostrando la ausencia de actividad de β -glucocerebrosidasa en cultivos celulares (1).

El tratamiento de los pacientes con la forma adulta de la enfermedad ha sido sintomático. La esplenectomía puede ser considerada si el tamaño del bazo o los infartos esplénicos representan molestia y/o problemas mecánicos ventilatorios, sin embargo la principal indicación de esplenectomía en este paciente fue la trombocitopenia severa con sangramientos. El depósito de células de Gaucher en órganos extraesplénicos como huesos e hígado se puede acelerar después de la operación, pero estos hallazgos son controversiales (6). La aglucerasa es una forma modificada de Bglucosidasa preparada a partir de placenta humana, el tratamiento mejora la anemia y la trombocitopenia y reduce organomegalias y el dolor; su limitante resulta el costo elevado (1). La enzima recombinante se encuentra sometida a ensayos clínicos (1).

El paciente del caso presentado fue sometido a esplenectomía más apendicec tomia y biopsia hepática, el día 1-11-96, 23 días luego de su ingreso al Hospital Central "Antonio María Pineda". El informe anatómico patológico reportó: Especimen bazo: Examen microscópico: enfermedad de Gaucher; apéndice cecal sin alteraciones; la evolución postoperatoria fue satisfactoria. El paciente recibió 1 dosis de vacuna antineumocócica.

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Gaucher debe sospecharse en todo paciente con esplenomegalia gigante inexplicable y tendencia a hemorragias, dolores óseos o articulares y fracturas patológicas (1).

BIBLIOGRAFÍA

1. Harrison: Principios de medicina interna. Editorial Mc. Graw Hill-Interamericana de España. Madrid. 1994.
2. Doehnert H: Enfermedad de Gaucher. Revista Centro Occidental de Medicina (Colegio de Médicos del Estado Lara). Vol 2. N° 1. 53-73. 1973.
3. Ashkenazi Z: Effect of splenectomy on destructive bone changes in children with Chronic Gaucher's Disease. Eur-J. Pediatric. 145: 138-141. 1986.
4. Cecil: Tratado de medicina interna. Editorial Interamerica. México 1994.
5. Harris J: Gaucher's disease. Current Issues in diagnosis and treatment. Jama. 21: 548-553. 1996.
6. Wintrobe's: Clinical hematology. Philadelphia. Editorial Lea and Febiger. 1993.